

3. 対象

3.1. 経過観察調査の調査対象

本研究に参加する小児科医及び内科医（以下、参加医師という。）がそれぞれ定めた調査開始日（たとえば、2007年2月5日（月））以降に迅速診断キットによりインフルエンザの診断が初めて確定した18歳未満の患者を調査対象とし、連続する10名以上について調査を実施する。経過観察調査の全体の目標人数は10,000人以上とする。

3.2. 事例調査の対象者

参加医師を受診しインフルエンザ感染が初めて確認された18歳未満のインフルエンザ患者のうち、連続して実施する経過観察調査の調査対象者以外で、重篤な精神神経症状（意識障害、けいれん、異常行動など）を発生した患者を事例調査の対象者とする。

4. 調査対象者・保護者への説明と同意

4.1. 経過観察調査

参加医師は、経過観察調査の実施に際し、患者やその保護者に「調査協力をお願い」を渡した上で、調査に関する下記の内容を口頭で説明する。

- 1) この調査は、小児科医と内科医に参加協力をお願いして、厚生労働省の研究班が実施していること
- 2) インフルエンザにかかった18歳未満の方に調査協力をお願いしていること
- 3) 性別、年齢、既往歴、発熱などの特性や、インフルエンザ発症後の症状の経過と治療薬剤の使用状況を調べて、治療薬剤使用と臨床症状発現との関連を検討することが、この調査の目的であること
- 4) インフルエンザの経過について患者家族用調査票に記入いただき、担当医の先生に来院や郵送などでお届けいただきたいこと
- 5) 患者家族用調査票の回答を参照して、担当医の先生がインフルエンザ発症後の経過についての専門的評価を行なうこと。この際、調査票の回答で不明な点や詳細にお聞きしたい点がある場合に、担当医の先生などが連絡する可能性があること。
- 6) 回答いただいた患者家族用調査票や担当医の先生の専門的評価のデータは、個人を特定できる情報を除いて、厚生労働省の研究班に送付されて保管されること
- 7) 厚生労働省の研究班では匿名化された情報のみを扱い、統計解析を行なうこと
- 8) プライバシーは必ず守ること

参加医師は、患者やその保護者が上記の内容をよく理解したことを確認した上で、調査研究への協力を依頼する。調査協力の同意が口頭で得られる場合には、患者家族用調査票を患者やその保護者に渡して、記入および回収を依頼する。

4.2. 事例調査

参加医師は、事例調査の実施に際し、患者やその保護者に「調査協力をお願い」を渡した上で、調査に関する下記の内容を口頭で説明する。

- 1) この調査は、小児科医と内科医に参加協力をお願いして、厚生労働省の研究班が実施していること
- 2) インフルエンザにかかった後に、重篤な精神神経症状（意識障害、けいれん、異常行動など）の発生が疑われる 18 歳未満の方に調査協力をお願いしていること
- 3) 性別、年齢、既往歴、発熱などの特性や、インフルエンザ発症後の症状の経過と治療薬剤の使用状況を調べて、治療薬剤使用と臨床症状発現との関連を検討することが、この調査の目的であること
- 4) インフルエンザ発症後の経過についてお尋ねした情報などに基づいて、担当医の先生が調査票への記入を行なうこと
- 5) 調査票には、個人を特定できる情報は含まれないこと
- 6) 記入後の調査票は、厚生労働省の研究班に送付されて保管されること
- 7) 厚生労働省の研究班では匿名化された情報のみを扱い、統計解析を行なうこと
- 8) 調査協力同意書は担当医の先生が保管すること
- 9) 厚生労働省の研究班では、さらに詳細な経過についての情報が必要と判断される場合に、担当医の先生を通して追加の詳細調査への協力を依頼することがあること
- 10) プライバシーは必ず守ること

参加医師は、患者やその保護者が上記の内容をよく理解したことを確認した上で、調査研究への協力を依頼する。調査協力が得られる場合には、同意書に保護者の自署による署名をとり、参加医師が同意書を保管する。

5. 調査の実施

5.1. 経過観察調査

- 1) インフルエンザ流行のピークを勘案して参加医師が定めた調査開始日以降に、迅速診断キットによりインフルエンザの診断が初めて確定した 18 歳未満の患者を調査対象とし、連続する 10 名以上について調査を実施する。患者の保護者の署名により作成した同意書を、保管する。
- 2) 参加医師は、調査協力の同意の得られた患者・保護者について、次の手順で経過観察調査を実施する。
 - ① 初診時（インフルエンザ診断時）
 - 医師用経過観察調査票の下記の調査項目を初診時に調査し、調査票（Excel ファ

イルまたは紙)の該当する項目に記入する。

患者番号(カルテ番号など参加医師が患者を識別できるもの)、
初診日時(月、日、時刻)、
生年月日、性別、
診断(A型、B型、型不明のインフルエンザ)、
診断方法(迅速抗原検査キット(いわゆるインフルエンザ診断キット))、
ワクチン接種(0回、1回、2回)、
既往歴(なし、気管支喘息、心疾患、意識障害、熱性けいれん、無熱性けいれん、異常行動・異常言動、その他。複数可)、
最初の発熱が確認された日時(月、日、時刻)とその体温、
最初の発熱以降から初診までの臨床症状の有無：
意識障害、熱性けいれん、無熱性けいれん、異常行動・異常言動、
肺炎・気管支炎の併発、中耳炎の併発、筋炎の併発
臨床症状が発現していた場合：
発現日時とその詳細(判定、ないしその状態を詳細に記述)
初診時に処方した治療薬剤：
塩酸アマンタジン、リン酸オセルタミビル、ザナミビル、
アセトアミノフェン、非ステロイド性抗炎症薬(薬剤名)、
抗菌薬(薬剤名)、その他の薬剤(薬剤名)

- 患者家族用調査票を患者やその保護者に渡し、最初の発熱以降の4日間についての記入を依頼する。また、記入された調査票を、来院ないし郵送により参加医師まで届けるよう依頼する。

なお、「担当医の先生の記入欄」の番号(カルテ番号)、処方した治療薬剤を予め記入をした患者家族用調査票を渡す。

※ 第三者が個人を特定できる個人情報、患者家族用調査票には記載しない。

※ 患者家族用調査票の主な調査事項

- ◇ 測定した体温とその日時
- ◇ 重い症状が発現した日時とその内容(参加医師が臨床症状の発現を判断するための資料)
- ◇ 使用した治療薬剤とその使用日時
- ◇ 異常行動、異常言動が発現した場合の詳細

② 患者家族用調査票の回収の確認と医師用経過観察調査票の記入

- 来院などにより患者家族用調査票を回収できなかった場合には、患者やその保

護者に連絡し、その後の経過を把握するとともに、記入後の患者家族用調査票を送付するよう依頼する。

- 受領した患者家族用調査票などに基づき、医師用経過観察調査票への記入を完了する。なお、患者家族用調査票の記入に不明な点がある場合には、患者家族への問合せを行なう。

※ 医師用経過観察調査票の記入完了のための留意事項

- ◇ 臨床症状（意識障害、無熱性けいれん、熱性けいれん、異常行動・異常言動、肺炎・気管支炎の併発、中耳炎の併発、筋炎の併発）のそれぞれについて、発熱以降の4日間の発現の有無とその発現日時（および可能であれば消失日時）を記入。
- ◇ 異常行動・異常言動などの重篤な臨床症状が発現した場合には、必ずコメント欄に詳細を記入。
- ◇ 治療薬剤について、患者家族用調査票に該当する薬剤の使用日時が記入されていることを確認。
- ◇ 体温について、患者家族用調査票に測定日時とその体温が記入されていることを確認。

3) 医師用経過観察調査票および患者家族用調査票の研究班への送付

- 医師用経過観察調査票の記入終了後に、配付された所定の封筒を用いて、医師用経過観察調査票と患者家族用調査票を速やかにデータセンターに送付する。

5.2. 事例調査

- 1) 連続した患者について実施する経過観察調査の調査対象者以外の18歳未満のインフルエンザ患者において、意識障害、けいれん、異常行動などの重篤な精神神経症状を発現した事例について、調査協力を依頼する。患者の保護者の署名により作成した同意書を保管する。
- 2) 参加医師は、調査協力の同意の得られた患者・保護者について、事例調査を実施する。事例調査票の下記の調査項目を記入する。

患者番号（カルテ番号など参加医師が患者を識別できるもの）、
初診日時（月、日、時刻）、
生年月日、性別、
最初の発熱が確認された日時（月、日、時刻）とその体温、
いずれかの治療薬剤の使用直近になされた体温測定の日時とその体温、
診断方法（迅速抗原検査キット（いわゆるインフルエンザ診断キット））、

ワクチン接種（0回、1回、2回）、
既往歴（なし、気管支喘息、心疾患、熱性けいれん、無熱性けいれん、
その他。複数可）、
最初の発熱が確認された日時（月、日、時刻）とその体温、
発現した重篤な精神神経症状の発現日時（月、日、時刻）及びその詳細（状
態や経過についての詳細な記述）
重篤な精神神経症状の発現直近になされた体温測定の日時とその体温、
最初の発熱以降から精神神経症状発現までの治療薬剤と最初の使用日時：
塩酸アマンタジン、ザナミビル、リン酸オセルタミビル、
アセトアミノフェン、非ステロイド性抗炎症薬（薬剤名）、
抗菌薬（薬剤名）、その他の薬剤（薬剤名）
転送先の病院名（転送された場合）

3) 事例調査票の研究班への送付

- 2007年3月17日までに記入した事例調査票を、配付された所定の封筒を用い
て、データセンターに送付する。

6. 経過観察調査および事例調査における臨床症状の確認

医師用経過観察調査票において報告された臨床症状について、患者家族用調査票の情報も参照して、研究班の臨床医（森、奥村、根津）がレビューする。事例調査票についても、同様にレビューする。

7. 統計解析と重篤な精神神経症状の臨床評価

7.1 主な統計解析

重篤な精神神経症状等の発現や臨床症状の発現という安全性にかかわる問題の検討を目的とすることから、すべての統計解析において有意水準の調整は行なわない。有意水準及び信頼係数は両側5%及び95%とする。

経過観察調査のデータを用いて、各治療薬剤の使用と各臨床症状の発現との関連について、比例ハザードモデルによる多変量解析を用いて検討する。ただし、治療薬剤使用と体温は時間によって変化することから、時間依存性共変量として次のように取扱う。治療薬剤については、最初の発熱から使用開始直前までを「未使用」、その後の使用中の有無にかかわらず使用開始以降を「使用」とする。体温については、治療薬剤使用までについて測定時点で体温が段階的に変化するとして取扱う。

各治療薬剤の使用と各臨床症状の発現との多変量調整ハザード比と95%信頼区間を計算し、「治療薬剤使用と各臨床症状の発現とは関連がない」という帰無仮説の検定を行う。調整に用いる変数は性別、年齢、体温、ワクチン接種、基礎疾患などであり、これらの変数と

臨床症状発現との関連についても検討する。

7.2 事例調査の臨床評価

事例調査および経過観察調査の報告内容を整理し、インフルエンザ罹患後の重篤な精神神経症状についての臨床評価を行う。なお、臨床評価を行うに当たって、さらに詳細な情報収集が必要と判断された場合には、調査実施期間後にも追加詳細調査を実施する。

8. 研究期間

調査実施期間は、2007年1月11日から2007年3月20日までとする。

調査終了後、データを固定し、2007年7月31日までに解析を終了する。その後、報告書を2007年9月30日までに作成し、論文化する。

9. 研究組織、委員一覧

9.1 研究班員および研究協力者：

班長	横田俊平	横浜市立大学大学院医学研究科 〒236-0004 神奈川県横浜市金沢区福浦3-9 TEL：045-787-2670, FAX：045-787-0461
班員	奥村彰久	順天堂大学医学部
	鈴木宏	新潟大学医学部国際感染症学
	根津敦夫	横浜市立大学市民医療センター
	藤田利治	統計数理研究所
	細矢光亮	福島県立医科大学医学部
	森雅亮	横浜市立大学大学院医学研究科
	森島恒雄	岡山大学医学部小児医科学
研究協力者	荒川浩一	群馬大学大学院小児科
	岩城紀男	日本臨床内科医会
	河合直樹	日本臨床内科医会
	神崎 晋	鳥取大学医学部周産期・小児医学分野
	木村 光明	静岡県立こども病院感染免疫アレルギー科
	小池 健一	信州大学医学部小児医学講座
	近藤 直実	岐阜大学大学院医学部
	関口 進一郎	慶應義塾大学医学部小児科
	武井 修治	鹿児島大学医学部保健学科
	田原 卓浩	田原クリニック

富樫 武弘	札幌市立大学看護学部
中野 貴司	三重病院小児科
夏目 淳	名古屋大学大学院医学研究科小児科学
原 寿郎	九州大学大学院医学研究院
廣津伸夫	日本臨床内科医会
藤澤 卓爾	藤沢こどもクリニック
森内 浩幸	長崎大学医学部小児科
宮脇 利男	富山大学医学部小児科

9.2 データセンター責任者：

藤田利治 統計数理研究所
〒106-8569 東京都港区南麻布4-6-7
TEL：03-5421-8775, FAX：03-5421-8775

9.3 運営委員会

日本外来小児科学会、日本小児感染症学会、日本臨床小児科医会、日本臨床内科医会などの支援を得て、研究に参加する小児科医及び内科医を募集する。研究実施計画書、調査票および同意書（調査協力のお願ひ）を決定するとともに、調査研究運営にかかわる重要事項を決定する。

横田俊平	横浜市立大学大学院医学研究科	委員長
奥村彰久	順天堂大学医学部	
鈴木宏	新潟大学医学部国際感染症学	
根津敦夫	横浜市立大学市民医療センター	
藤田利治	統計数理研究所	
細矢光亮	福島県立医科大学医学部	
森雅亮	横浜市立大学大学院医学研究科	
森島恒雄	岡山大学医学部小児医科学	
岩城紀男	日本臨床内科医会	
河合直樹	日本臨床内科医会	
廣津伸夫	日本臨床内科医会	
関口進一郎	慶應義塾大学医学部	
佐藤俊哉	京都大学大学院医学研究科	
椿広計	筑波大学大学院ビジネス科学研究科	
林邦彦	群馬大学医学部保健学科	

9.4 企画・管理委員会

研究実施計画書、調査票および同意書（調査協力のお願ひ）の案の作成及びそれらの改訂案の作成を行うとともに、調査研究の運営状況を把握して必要な対処を随時決定する。調査研究の運営状況を運営委員会に報告する。

横田俊平	横浜市立大学大学院医学研究科	
藤田利治	統計数理研究所	委員長
奥村彰久	順天堂大学医学部	
佐藤俊哉	京都大学大学院医学研究科	
関口進一郎	慶應義塾大学医学部	
廣津伸夫	日本臨床内科医会	
森雅亮	横浜市立大学大学院医学研究科	

文献

- 1) 平成 17 年度厚生労働科学特別研究事業 研究成果報告書. インフルエンザに伴う臨床症状の発現に関する調査研究（主任研究者：横田俊平），2006.

